



⑫ **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

④⑤ Veröffentlichungstag der Patentschrift :
18.11.93 Patentblatt 93/46

⑤① Int. Cl.⁵ : **A61M 1/14, A61M 1/28**

②① Anmeldenummer : **90109963.0**

②② Anmeldetag : **25.05.90**

⑤④ **Natriumbicarbonat enthaltendes wässriges Konzentrat und Zweikammerbeutelsystem zur Herstellung einer für die CAPD einsetzbaren Dialysierflüssigkeit.**

③① Priorität : **26.05.89 DE 3917251**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung :
28.11.90 Patentblatt 90/48

④⑤ Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung :
18.11.93 Patentblatt 93/46

③④ Benannte Vertragsstaaten :
BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

⑤⑥ Entgegenhaltungen :
EP-A- 0 022 922
EP-A- 0 086 553
EP-A- 0 161 471
EP-A- 0 277 868

⑦③ Patentinhaber : **Fresenius AG**
Gluckensteinweg 5
D-61350 Bad Homburg (DE)

⑦② Erfinder : **Reinhardt, Bertold, Dr.**
Stettiner Strasse 25
D-6370 Oberursel (DE)
Erfinder : **Bartz, Volker, Dip.-Betriebswirt**
Goethestrasse 44
D-6307 Linden (DE)

⑦④ Vertreter : **Dr. Fuchs, Dr. Luderschmidt Dr.**
Mehler, Dipl.-Ing Weiss Patentanwälte
Postfach 46 60, Abraham-Lincoln-Strasse 7
D-65036 Wiesbaden (DE)

EP 0 399 549 B1

Anmerkung : Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Natriumbicarbonat enthaltendes calciumfreies wässriges Konzentrat zum Mischen mit einem Calciumionen enthaltenden zweiten sauren Konzentrat für die Herstellung einer für die Hämo- oder Peritonealdialyse einsetzbaren Dialysierflüssigkeit, die folgende Zusammensetzung in mval/l aufweist

$$\text{Ca}^{2+} = 0,5 - 5$$

$$\text{Mg}^{2+} = 0 - 3$$

$$\text{Cl}^- = 90,5 - 121$$

$$\text{Na}^+ = 128 - 145$$

$$\text{K}^+ = 0 - 4$$

$$\text{HCO}_3^- = 25 - 40$$

und ein Zweikammerbeutelsystem zur Herstellung einer für die CAPD (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) einsetzbaren Dialysierflüssigkeit.

Neben der Entfernung von Stoffwechselprodukten besteht eine der wichtigsten Aufgaben jeder Nierenerersatztherapie, wie Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration, CAVH, CAVHD und der Peritonealdialyse (CAPD), in der Korrektur der metabolischen Acidose. Aus diesem Grunde enthalten die in jedem dieser Verfahren verwendeten Dialysierflüssigkeiten einen Puffer.

In der Hämodialyse wie auch in der CAPD wurde zunächst Bicarbonat in Form des Natriumbicarbonats als Puffer verwendet, aber nach ersten Versuchen durch andere Puffer, wie Lactat (üblicherweise in der CAPD) oder Acetat (üblicherweise in der Hämodialyse) ersetzt. Neben der technisch damals noch nicht beherrschbaren Stabilität der Dialysierflüssigkeiten war insbesondere die Ausfällung von Calciumcarbonat in diesen Lösungen der Grund für den Austausch der Puffersubstanzen. Da zur Therapie von urämischen Patienten Calciumkonzentrationen von etwa 2 mmol/l und Bicarbonatkonzentrationen bis zu 42 mmol/l verwendet bzw. benötigt werden, kommt es, begünstigt durch die Art der Verwendung bzw. des Einsatzes dieser Lösungen, zu einem Überschreiten des Löslichkeitsproduktes von Calcium und Carbonat und folglich zur Präzipitation von Calciumcarbonat in der Lösung. Verstärkt wird das Problem der Calciumcarbonatausfällung bei CAPD-Lösungen dadurch, daß sie aus Sterilitätsgründen bei etwa 120°C autokaviert werden müssen.

In der Hämodialyse und den mit ihr verwandten Verfahren werden daher schon seit einigen Jahren Bicarbonat als Puffer enthaltende Dialysierflüssigkeiten in der Weise hergestellt, daß einerseits ein basisches Bicarbonatkonzentrat und andererseits ein Calciumionen enthaltendes saures Elektrolytkonzentrat in getrennten Behältern gehalten werden. Diese Behälter werden an die Dialysemaschine angeschlossen, die erst unmittelbar vor dem Gebrauch die beiden Konzentrate zusammen mit Wasser zu der endgültigen Dialysierflüssigkeit mischt. Selbst bei dieser Art der Herstellung und des unmittelbaren Einsatzes erfolgt noch eine Calciumcarbonatausfällung in den Dialysemaschinen, was durchaus zu Störungen des Dialysebetriebes führen kann. Infolgedessen werden zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen sämtliche Rohrleitungen der Dialysemaschine in regelmäßigen Abständen mit Säure, wie Essigsäure oder anderen verdünnten Säuren, gespült, um das Calciumcarbonat zu entfernen.

Aus dem Stand der Technik sind eine Reihe von Patentschriften bekannt, die sich mit der Herstellung von Bicarbonat enthaltenden Dialysierflüssigkeiten für die Blutreinigung beschäftigen. In sämtlichen Druckschriften ist jeweils der Einsatz eines sauren Konzentrats und eines basischen Bicarbonatkonzentrates vorgeschlagen worden, wobei sich die pH-Werte beider Konzentrate jeweils durch die pH-Werte der eingesetzten dissoziierbaren Salze (Calciumchlorid, Natriumbicarbonat oder Natriumcarbonat) zwangsläufig ergeben. Dabei kann zusätzliche Säure zum sauren Konzentrat hinzugegeben werden, um den Säuregrad anzuheben, d.h. den gemessenen pH-Wert zu senken, um nach Vermischen mit dem basischen Konzentrat den physiologischen pH-Wert von etwa 7,3 zu erhalten.

Vorrichtungen zur Herstellung einer Bicarbonat enthaltenden Dialysierflüssigkeit, Konzentrate und die Dialysierflüssigkeiten selbst sind beispielsweise in der DE-A-31 46 425 = WO81/03180 (D1), der EP-A-022 922 und der EP-A-086 553 sowie den in der letztgenannten Druckschrift zitierten Patentschriften beschrieben. Sämtlichen Patentschriften ist gemein, daß sie keinerlei Korrektur des pH-Wertes für das Bicarbonat enthaltende Konzentrat vorschlagen, um hierdurch die Calciumcarbonatausfällung nach dem Vermischen mit dem calciumhaltigen Konzentrat zu beschränken bzw. sogar aufzuheben. Dies ist insofern erklärlich, als durch Zugabe von Säure bekanntlich das Bicarbonat-CO₂-Gleichgewicht auf die Seite des CO₂ verschoben, d.h. gasförmiges CO₂ freigesetzt wird. Dies macht besondere Maßnahmen zur Stabilisierung der Behälter notwendig, da ansonsten CO₂ entweicht und hierdurch wieder der pH-Wert angehoben, d.h. in den basischen Bereich verschoben wird.

Insofern wurde aus chemischen Gründen das bereits saure Calciumionen enthaltende Konzentrat weiter mit Säure angesäuert, um nach dem Vermischen mit dem Bicarbonat-Konzentrat die gewünschte Zusammensetzung der Dialyseflüssigkeit zu erhalten.

Ähnlich wie bei der Hämodialyse wurde nach einem Vorschlag von Feriani und La Greca in der CAPD zur Wiedereinführung des Bicarbonats anstelle des weniger physiologischen Lactats als Puffer das Bicarbonatkonzentrat von dem Calcium enthaltenden Elektrolytkonzentrat in einem Zweikammerbeutel getrennt, der in
 5 der EP-A-161 471 beschrieben ist. Weitere Veröffentlichungen dieser Autoren finden sich in Int.J.Art.Organs (1985), S.57-58 und in der Monographie "PERITONEAL DIALYSIS"-Proc.2nd Int.Course (1986), S.143-148.

Mit der in diesen Druckschriften beschriebenen Anordnung, in der die beiden Konzentrate in zwei miteinander verbindbaren Kammern gehalten werden, läßt sich ohne Schwierigkeiten eine Autoklavierung durchführen. Dennoch kann eine Calciumcarbonatausfällung nach dem Mischen oder während der Behandlung im Peritonealraum nicht ausgeschlossen werden, da unmittelbar nach dem Vermischen in relativ kurzen Zeiten
 10 (höchstens zwei Stunden) Calciumcarbonat ausfällt, was bei der Durchführung der Peritonealdialyse nicht akzeptiert werden kann.

Zur Vermeidung der Calciumcarbonatausfällung verwendeten die Autoren daher verdünnte Lösungen von Natriumbicarbonat, d.h. einem Bicarbonatgehalt unter 30 mmol/l und einer Calciumkonzentration von 1,5
 15 mmol/l in der fertigen Flüssigkeit. Abgesehen davon, daß hierdurch die Ausfällungsgefahr immer noch nicht beseitigt war, reichten diese Bicarbonatkonzentrationen nicht aus, um die Acidose der Patienten ausreichend zu korrigieren. So stiegen die Bicarbonatplasmaspiegel der Patienten nicht über 22 mmol/l an und lagen meist deutlich darunter, wobei auf einen normalen Bicarbonatplasmaspiegel von etwa 25 mmol/l bezogen wurde.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Natriumbicarbonat enthaltendes wässriges Konzentrat zur Herstellung einer bicarbonathaltigen Dialysierflüssigkeit zur Verfügung zu stellen, bei der nicht die Gefahr besteht, daß beim Mischen oder innerhalb der Dialysebehandlungsdauer Calciumcarbonat ausfällt.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt dadurch, daß das Natriumbicarbonatkonzentrat so viel zugesetzte physiologisch verträgliche Säure aufweist, daß der pH-Wert des Konzentrats unter 7,6 bei Raumtemperatur liegt.

Vorzugsweise stellt man den pH-Wert des Natriumbicarbonatkonzentrates mit der Säure auf einen pH-Wert von 7,2 - 7,4, insbesondere etwa 7,3 - 7,35 bei Raumtemperatur ein.
 25

Die Einstellung des pH-Werts auf 7,4 hat den Vorteil, daß der Carbonatgehalt in diesem Konzentrat etwa tausendmal niedriger ist als in Bicarbonatkonzentraten mit einem pH-Wert um 8. Letztere Konzentrate werden nach dem Stand der Technik mit einem solchen pH-Wert und darüber (bis 8,8) in den Handel gebracht, so daß die Bildung von Mikrokristallen bzw. Präkeimen von Calciumcarbonat in den bekannten Konzentraten begünstigt wird. Es kam daher bei den bekannten Konzentraten zu einer Ausfällung von Calciumcarbonat, selbst wenn zu den von Feriani et al vorgeschlagenen Bicarbonatkonzentrationen unter 30 mmol/l in der fertigen Dialysierflüssigkeit weiteres Bicarbonat zugeführt wurde, um die Bicarbonatkonzentration über 32 mmol/l anzuheben.
 30

Erfindungsgemäß wurde zusätzlich festgestellt, daß es beim Mischen der bekannten Konzentrate zu lokalen Überschreitungen des Löslichkeitsprodukts von Calciumcarbonat für solche übersättigten Lösungen kommt, vor allem, wenn beim Durchmischen das Calcium im alkalischen Bereich mit dem dort vorhandenen Carbonat zusammentrifft, obwohl das Säurekonzentrat, also die Calcium enthaltende Elektrolytlösung, in der Regel so angesäuert ist, daß das Gemisch aus Elektrolytlösung und Bicarbonatkonzentrat nach dem Vermischen einen pH-Wert im physiologischen Bereich von 7,2 - 7,4 erreicht. Bei dieser Vorgehensweise hat es die Fachwelt unberücksichtigt gelassen, daß es bei der Mischung der beiden Konzentrate zu kurzfristigen signifikanten Überschreitungen des Löslichkeitsproduktes von Calciumcarbonat im alkalischen Bereich kommt. Diese kurze Zeit ist jedoch ausreichend für die Bildung von üblicherweise mit dem Auge noch nicht erkennbaren Calciumcarbonatkeimen, die je nach den physikalischen Umständen zu einer verzögerten Calciumcarbonatausfällung führen. Insofern ist also die bekannte Lösung als metastabil zu betrachten, selbst wenn sie unmittelbar nach dem Vermischen noch klar erscheint, d.h. die Stabilität einer solchen Lösung ist hinsichtlich des Nichtauftretens einer Calciumcarbonatausfällung erheblich vermindert. Dies läßt sich bereits nach wenigen Minuten, manchmal auch nach einigen Stunden, feststellen, wenn es zu der gefürchteten Calciumcarbonatausfällung kommt.
 35 40 45

Dabei sind Zeitpunkt und Ausmaß der Ausfällung abhängig von der Konzentration beider Komponenten (Calcium und Carbonat), dem "lokalen" pH-Wert, der Ionenstärke der Lösung sowie der Temperatur und dem Druck.
 50

Aufgrund des eingestellten pH-Wertes bei der erfindungsgemäßen Lösung kommt es jedoch nicht zum Überschreiten des Löslichkeitsprodukts bei der Vermischung der beiden Konzentrate und somit nicht zu einer Calciumcarbonatausfällung, sofern das zwangsläufig aus physikalisch-chemischen Gründen vorliegende CO₂ in der Lösung gehalten wird. Nur wenn man die Lösung offen stehen läßt, d.h. das CO₂ entweichen kann, kommt es durch die hierdurch zwangsläufige Erhöhung des pH-Wertes auf 8 und darüber, wiederum zu einem Überschreiten des Löslichkeitsproduktes nach Stunden und damit zu einer beginnenden Ausfällung von Calciumcarbonat. Dies hat jedoch für die Dialyse, insbesondere die Peritonealdialyse, keine Bedeutung, da bei der Hämodialyse die Dialysierflüssigkeit längst den Dialysefilter durchlaufen hat und bei der Peritonealdialyse
 55

längst sich das physiologische Gleichgewicht innerhalb des Peritonealraums eingestellt hat.

Es muß jedoch festgestellt werden, daß es sich bei den hier beschriebenen Lösungen um hochkonzentrierte Lösungen handelt, deren chemisches Verhalten, insbesondere das Ausfällungsverhalten, nicht vorausgesagt werden kann. Insofern sind die vorstehenden Erläuterungen im Lichte der Erfindung zu sehen, die darin besteht, daß der pH-Wert der Bicarbonatkonzentration zunächst unter 7,6 abgesenkt wird, und die so eingestellte Konzentratlösung anschließend mit dem sauren, Calciumionen enthaltenden Konzentrat vermischt wird.

Wie festgestellt wird bei der Vermischung mit dem erfindungsgemäßen Konzentrat eine Mikrokristallisation bzw. die Bildung von Präkeimen von Calciumcarbonat vermieden. In so hergestellten, übersättigten Lösungen ist die Einstellung der Gleichgewichte zwischen Calcium und den für eine Komplexbildung mit Calcium in Frage kommenden Reaktionspartnern sowie den bereits zwischen den beiden Partnern gebildeten Komplexen gegenüber idealen Lösungen erheblich verzögert. Soweit ersichtlich, kommt es selbst bei einer Überschreitung des Löslichkeitsproduktes erst nach Stunden zu einer Calciumcarbonatausfällung. Insofern sind nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Lösungen eher stabil noch bis zu Bicarbonatkonzentrationen von etwa 60 mmol/l und bis zu Calciumkonzentrationen von etwa 5 mmol/l.

Die für die Anwendung solcher Lösungen in der CAPD notwendige Stabilität von 12 Std. (dwelltime over night) wird bei der für den Ausgleich der Acidose notwendigen Bicarbonatkonzentration um das Doppelte überschritten. Erste Untersuchungen an Tier und Mensch haben dies bewiesen.

Die erfindungsgemäßen Konzentrate, also das saure Konzentrat (A) und das basische Bicarbonatkonzentrat (B) können auf die übliche Weise, also gemäß dem Stand der Technik, wie er in der Einleitung beschrieben ist, hergestellt werden. Erfindungswesentlich ist es dabei, daß das Bicarbonatkonzentrat durch Zugabe von physiologisch verträglicher Säure auf einen pH-Wert von höchstens 7,6 eingestellt wird.

Einsetzbare Säuren sind beispielsweise Salzsäure oder organische verstoffwechselbare Säuren, wie Essigsäure oder Milchsäure, wobei allerdings festzustellen ist, daß die letztgenannten Säuren weniger bevorzugt sind, da die Fachwelt von der Acetat/Lactat-Lösung wegkommen will. Darüber hinaus kann natürlich auch das "Anhydrid" der Kohlensäure, also CO_2 , soweit zugefügt werden, daß der pH-Wert der Dialysierflüssigkeit unter 7,6 gesenkt wird. Hieraus ist bereits ersichtlich, daß das fertige Konzentrat durch eine geeignete Wahl von Behältern davor geschützt werden muß, daß das in freien Gasblasen oder gelöster Form vorliegende CO_2 aus dem Konzentrat sich herauslöst und der pH-Wert wieder ansteigt.

Ein einsetzbares wäßriges Natriumbicarbonat enthaltendes Konzentrat, das mit einem sauren, Calciumcarbonat enthaltenden Konzentrat vermischt wird, kann folgende Zusammensetzung aufweisen: 72 mmol/l NaHCO_3 , wobei der pH-Wert mit Hilfe von HCl auf 7,35 - 7,4 bei Raumtemperatur (25°C) eingestellt worden ist.

Dieses Konzentrat kann auf die übliche Weise sterilisiert werden, beispielsweise durch Autoklavierung bei 121°C oder aber durch Sterilisation durch ein Sterilfilter (mittlere Porengröße 0,2 μm), wobei der Filtrationsdruck nicht > 1 bar sein soll.

Dieses basische Konzentrat (B) kann mit einem sauren wäßrigen Konzentrat (A), das folgende Zusammensetzung aufweist:

196 mmol/l	NaCl
3,6 mmol/l	CaCl_2
1 mmol/l	MgCl_2

im Verhältnis von 1 : 1 vermischt werden.

Dieses Konzentrat (A) wird in gleicher Weise sterilisiert und im Bedarfsfall dann mit dem Konzentrat (B) unter sterilen Bedingungen vermischt, beispielsweise unter Zuhilfenahme des Doppelkammerbeutels, der in der EP-A-161 471 beschrieben ist.

Als Material für solche Kunststoffbeutel werden die üblichen polymeren Lamine eingesetzt. Bei Kunststoffmaterialien sind jedoch deren Gasdurchlässigkeiten zu beachten. Insbesondere soll der geschlossene Beutel aus dem bicarbonathaltigen Bereich während einer etwa halbjährlichen Lagerung nicht mehr als 5% des ursprünglichen CO_2 -Gehalts verlieren, d.h. der Beutel soll im wesentlichen für Gase, insbesondere CO_2 undurchlässig sein. Für diese Zwecke weist daher ein derartiges Laminat eine Gassperrschicht, insbesondere eine Aluminiumschicht auf. Diese Anforderungen lassen sich auch durch Parameterwerte ausdrücken. So sollen derartige Beutelmateriale eine Wasserdampfdurchlässigkeit von weniger als $1\text{g/m}^2/\text{Tag}/\text{bar}$ bei 20°C, gemessen nach DIN 53122 und eine CO_2 -Durchlässigkeit von weniger als $1\text{cm}^3/100\mu\text{m}/\text{m}^2/\text{Tag}/\text{bar}$ bei 20°C, gemessen nach DIN 53380 aufweisen. In jedem Fall sollte der pH-Wert des Konzentrates innerhalb einer Bandbreite von höchstens 0,15 Einheiten zwischen den Anfangs- und Endwerten schwanken.

Andererseits können auch voneinander getrennte Gefäße (Beutel, Flaschen), die somit mehrere Kammern aufweisen, eingesetzt werden. Diese Gefäße werden zum Mischen der jeweiligen Lösungen miteinander durch ein geeignetes Verbindungssystem (Schlauchsystem) verbunden.

Des weiteren werden die jeweiligen Konzentrate vorzugsweise in einem Verhältnis von etwa 3:1 bis 1:3,

insbesondere etwa 1:1, miteinander vermischt. Die Mengen der Elektrolyte bzw. des osmotischen Agens sind entsprechend dem gewählten Verdünnungsverhältnis und der einzustellenden Endkonzentrationen vorzuwählen.

- 5 Andererseits können derartige Konzentrate natürlich auch unmittelbar in der Dialysemaschine zur Herstellung einer Dialysierflüssigkeit für die Hämodialyse gemischt werden.

Die erhaltene Lösung weist dann 134 mmol/l Natriumionen, 1,8 mmol/l Calciumionen, 0,5 mmol/l Magnesiumionen sowie ca. 34 mmol/l Natriumhydrogencarbonat (Rest CO_2 und Carbonat-Ionen) sowie Rest Chloridionen auf.

- 10 Im Bedarfsfall kann natürlich die Hydrogencarbonatkonzentration in der endgültigen Dialysierflüssigkeit entsprechend den Bedürfnissen der Patienten gewählt werden, was eine weitere unabhängige bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist. So lassen sich aus den Blutwerten eines urämischen Patienten das Gesamt- CO_2 , also tCO_2 , der Bicarbonatgehalt des Blutes und daraus der Gesamt-Bicarbonatgehalt des Patienten ermitteln und berechnen. Hieraus kann die dem Patienten bei einer Behandlung zur Verfügung zu stellende Hydrogencarbonat-Menge individuell errechnet und durch eine entsprechende Wahl einer bestimmten Lösung zur Verfügung gestellt werden. Insofern ist es mit dem Einsatz einer erfindungsgemäßen Lösung möglich, Pa-
15 tienten von ihrer Acidose dadurch zu befreien, daß der Bicarbonat-Pool während einer Dialysebehandlung stets aufgefüllt wird, so daß sich keinerlei Acidose-Zustände mehr ausbilden können.

- Darüber hinaus hat die Einführung einer Bicarbonatdialysierflüssigkeit mit physiologischem pH-Wert in den Peritonealraum den Vorteil, daß nicht die natürliche Immunabwehr im Peritonealraum beseitigt wird, son-
20 dern sich vielmehr entfalten kann. Neuere Erkenntnisse haben nämlich gezeigt, daß die derzeit üblichen CAPD-Dialysierflüssigkeiten mit einem pH-Wert von 5,1 - 5,4 praktisch die gesamte Immunabwehr von Makrophagen im Peritonealraum lahmlegen, somit also stets die Gefahr der Entstehung einer Peritonitis durch Einschleppen von Keimen entsteht. Dies kann durch die Zurverfügungstellung einer Dialysierflüssigkeit mit
25 physiologischem pH wirksam verhindert werden.

- Wie bereits festgestellt, können Dialysierflüssigkeiten unterschiedlichen Bicarbonatgehalts aus entsprechend formulierten Konzentraten hergestellt werden, wobei üblicherweise von einem Bicarbonatgehalt von wenigstens 20 mmol/l ausgegangen wird. Vorzugsweise sollte der Bicarbonatgehalt in der fertigen Flüssigkeit zwischen 25 und 40 mmol/l liegen. Es versteht sich von selbst, daß die tatsächlich eingewogene Bicarbonat-Menge
30 etwas höher liegt, da - wie vorstehend festgestellt - das Bicarbonat mit CO_2 im Gleichgewicht liegt und sich bei einer Erniedrigung des pH-Werts von ursprünglich ca. 8 - 8,8 auf 7,3 - 7,4 CO_2 aus Hydrogencarbonat bildet. Diese CO_2 -Menge hängt natürlich ab vom pH-Wert und liegt üblicherweise bei 5 - 10 % des ursprünglich eingewogenen Hydrogencarbonats, so daß die einzuwiegende Hydrogencarbonatmenge entsprechend zu korrigieren ist.

- 35 Anstelle von zwei Konzentraten (A) und (B) können natürlich auch drei Lösungen in Form des sauren Konzentrates (A) und einer Natriumcarbonatlösung (B1) und einer Säurelösung (B2) eingesetzt werden. Dabei werden die beiden Lösungen (B1) und (B2) zuerst gemischt, wobei (B2) einen derartigen Säuregrad aufweist, daß die endgültige Lösung einen pH-Wert von höchstens 7,6 besitzt, wie dies vorstehend erläutert ist. Diese Hydrogencarbonatlösung entspricht dann dem vorstehend beschriebenen Konzentrat (B), das sich anschließend mit dem Konzentrat (A) vermischen läßt.
40

Fertige Dialysierflüssigkeiten können folgende Zusammensetzung in mval/l aufweisen:

- | | |
|------------------------------|---------------------|
| Ca^{2+} = 0,5 - 5 | bevorzugt 1 - 2 |
| Mg^{2+} = 0 - 3 | bevorzugt 0,5 - 1,5 |
| Cl^- = 90,5 - 121 | bevorzugt 105 - 115 |
| 45 Na^+ = 128 - 145 | bevorzugt 135 - 140 |
| K^+ = 0 - 4 | bevorzugt 1 - 3 |
| HCO_3^- = 25 - 40 | bevorzugt 28 - 35 |

- Wie festgestellt, wird durch die Säure aus dem Hydrogencarbonat ca. 2 - 5 mmol/l CO_2 freigesetzt, das in dem Gemisch physikalisch gelöst ist und mit gasförmigem CO_2 im Gleichgewicht steht. Insofern kann die fer-
50 tige Lösung einen Partialdruck pCO_2 von etwa 50 - 90 mm/Hg aufweisen.

Insgesamt ist festzustellen, daß die fertige Dialysierflüssigkeit im wesentlichen einen physiologischen Elektrolytgehalt aufweisen soll, der von Fall zu Fall patientenspezifisch angepaßt sein kann. Es bestehen daher innerhalb dieses physiologischen Bereichs bestimmte Formulierungsmöglichkeiten.

- Für den Fall, daß die bicarbonathaltige Lösung osmotische Eigenschaften aufweisen soll, was bei dem
55 Einsatz für die CAPD notwendig ist, weist sie ein osmotisch wirksames Agens in entsprechenden Mengen auf. Hierzu wird derzeit insbesondere Glucose eingesetzt. Im vorliegenden Fall enthält das saure Konzentrat ca. 26 - 90 g Glucose/l, was bei der 1:1-Verdünnung zu einer Osmolarität der Lösung von etwa 350 - 550 mosm/l führt. Vorteilhafterweise hält man den pH-Wert des sauren Konzentrats, das auch die Glucose enthält, bei 5,5 - 6,2. Hierdurch wird beim Sterilisieren bei erhöhten Temperaturen (121°C) gewährleistet, daß eine Karamel-

lisierung der Glucose vermieden wird. Dieser geringe Säuregrad des sauren Konzentrates verändert im übrigen kaum den pH-Wert der Mischung gegenüber dem pH-Wert des basischen Konzentrats (B), da die Pufferkapazität des Natriumbicarbonat-Puffers eine derartige geringe Menge an Protonen ohne weiteres wegpuffert.

- 5 Wie bereits vorstehend erwähnt, sind in den beiden Konzentraten (A) und (B) nur solche Ionen getrennt zu halten, die miteinander unter Bildung von schwerlöslichen Carbonaten ausgefällt werden können. Ansonsten sind nur praktische Erwägungen maßgebend, in welchem der Konzentrate die übrigen Bestandteile vorgelegt werden. Insofern werden also das Konzentrat (A) die Calcium- und Magnesiumsalze und das Konzentrat (B) das Natriumhydrogencarbonat aufweisen. Ansonsten entscheiden andere Gesichtspunkte (beispielsweise
10 der Säuregrad für die Karamelisierung der Glucose), in welchem der Konzentrate die übrigen Bestandteile, wie Kaliumchlorid, Natriumchlorid u.dgl., vorgelegt werden.

Das Beispiel erläutert die Erfindung.

Beispiel

15

Konzentrat (B)

- Es werden 76 mmol/l Natriumhydrogencarbonat in 1 Liter Wasser eingewogen. Anschließend wird die erhaltene Lösung mit 1 n HCl auf einen pH-Wert von 7,35 - 7,4 eingestellt. Dabei wird die gesamte Lösung pyrogenfrei filtriert und danach bei 121°C sterilisiert, wobei - wie üblich - die in dem geschlossenen Gefäß auftretenden Überdrücke bzw. Partialdrücke kompensiert werden.
20

Konzentrat (A)

- 25 Es werden
196 mmol/l NaCl,
3,0 mmol CaCl₂ x 2 H₂O,
1 mmol/l MgCl₂ x 6 H₂O,
1,66 mmol/l Glucosemonohydrat
30 eingewogen, wobei dieses Gemisch mit Wasser auf ein Volumen von 1 Liter aufgefüllt wird. Der pH-Wert wird mit 1 n HCl auf einen Wert von 5,5 (einige Tropfen) eingestellt.

Die so hergestellte Lösung wird ebenfalls pyrogenfrei filtriert und danach, wie das Konzentrat (B), hitzesterilisiert.

- Vorteilhafterweise werden beide Konzentrate vor dem Sterilisieren in einen 2-Kammerbeutel abgefüllt, dessen Kammern durch eine aufbrechbare Verbindungseinrichtung miteinander in Fluidverbindung gebracht werden können.
35

- Dabei wird das Konzentrat (B) in der Kammer vorgelegt, die mit der Ausflußöffnung in Verbindug steht. Um die beiden Konzentrate zu vermischen, wird dann die aufzubrechende Verbindungseinrichtung aufgebrochen, wobei das Konzentrat (A) in das Bicarbonatkonzentrat (B) durch Druck auf den Beutel überführt wird.
40 Die Durchmischung der beiden Konzentrate erfolgt dadurch, daß die fertigen Mischungen wechselweise von der einen Kammer in die andere Kammer und zurück gepumpt werden.

Danach ist die Bicarbonatlösung für die CAPD einsetzbar und weist folgende Zusammensetzung auf:

- | | |
|------------------|-------------|
| Natrium | 136 mmol/l |
| Calcium | 1,5 mmol/l |
| 45 Magnesium | 0,5 mmol/l |
| Glucose | 0,83 mmol/l |
| Hydrogencarbonat | 38 mmol/l |
| Chlorid | 102 mmol/l |
| pH-Wert | 7,3 |

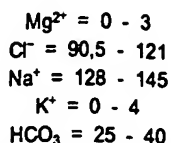
- 50 Diese Lösung weist nach 6-stündigem Stehen keine Trübung durch Ausfällen von Calciumcarbonat auf und kann auf die übliche Weise für die CAPD eingesetzt werden.

Patentansprüche

55

1. Natriumbicarbonat enthaltendes calciumfreies wässriges Konzentrat zum Mischen mit einem Calciumionen enthaltenden zweiten sauren Konzentrat für die Herstellung einer für die Häm- oder Peritonealdialyse einsetzbaren Dialysierflüssigkeit, die folgende Zusammensetzung in mval/l aufweist:

$$\text{Ca}^{2+} = 0,5 - 5$$



dadurch gekennzeichnet, daß das Natriumbicarbonatkonzentrat soviel zugesetzte physiologisch verträgliche Säure aufweist, daß der pH-Wert unterhalb 7,6 liegt.

2. Konzentrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert im physiologischen Bereich von 7,2 - 7,4 liegt.
3. Konzentrat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es soviel Natriumbicarbonat aufweist, daß der Hydrogencarbonatgehalt der fertigen Dialysierflüssigkeit wenigstens 20 mmol/l beträgt.
4. Konzentrat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Hydrogencarbonatgehalt so groß ist, daß die fertige Dialysierflüssigkeit 25 - 40 mmol/l Bicarbonationen aufweist.
5. Konzentrat nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert durch eine physiologisch verträgliche Säure, insbesondere HCl eingestellt worden ist.
6. Zweikammerbeutelssystem zur Herstellung einer für die CAPD einsetzbaren Dialysierflüssigkeit, die physiologisch verträgliche Mengen an Natrium-, Calcium-, Chlorid- und Bicarbonationen sowie eines osmotisch wirksamen Agens aufweist, wobei die eine Kammer des Beutelsystems ein saures, wenigstens Calciumionen enthaltendes Konzentrat und die andere Kammer ein basisches, wenigstens Bicarbonationen aufweisendes calciumionenfreies zweites Konzentrat aufweist und beide Konzentrate nach Beseitigung der Kammertrennmittel miteinander unter Bildung der Dialysierflüssigkeit vermischbar sind, dadurch gekennzeichnet, daß dem basischen Konzentrat soviel physiologisch verträgliche Säure zugesetzt ist, daß der pH-Wert unterhalb 7,6 liegt.
7. Zweikammerbeutelssystem nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Konzentrate in einem Mischungsverhältnis von 3:1 bis 1:3, insbesondere etwa 1:1, vorliegen.

Claims

1. Sodium bicarbonate containing aqueous concentrate being free from calcium to be mixed with a second calcium ion containing acid concentrate for the preparation of a dialysis solution applicable for hemodialysis or peritoneal dialysis, said dialysis solution having the following composition ranges in mval/l:

$$\begin{aligned} \text{Ca}^{2+} &= 0.5 - 5 \\ \text{Mg}^{2+} &= 0 - 3 \\ \text{Cl}^{-} &= 90.5 - 121 \\ \text{Na}^{+} &= 128 - 145 \\ \text{K}^{+} &= 0 - 4 \\ \text{HCO}_3 &= 25 - 40 \end{aligned}$$
- characterized in that the sodium bicarbonate concentrate comprises a physiologically acceptable acid added in an amount thus that the pH value is beneath 7.6.
2. Concentrate according to claim 1, characterized in that the pH value is in the physiological range of 7.2 - 7.4.
3. Concentrate according to claim 1 or 2, characterized in that it comprises sodium bicarbonate in an amount such that the hydrocarbonate content of the finished dialysis solution is at least 20 mmol/l.
4. Concentrate according to claim 3, characterized in that the hydrocarbonate content is in an amount such that the finished dialysis solution comprises 25-40 mmol/l of bicarbonate ions.
5. Concentrate according to one of claims 1 to 4, characterized in that the pH value has been adjusted by a physiologically acceptable acid, in particular by hydrochloric acid.

6. Two-chamber bag system for the preparation of a dialysis solution applicable for CAPD comprising physiologically acceptable amounts of sodium, calcium, chloride and bicarbonate ions as well as an osmotic reactiv agent, one of the chambers of the bag system comprising an acid at least calcium ions containing concentrate and the other chamber an alkaline at least bicarbonate ions containing second concentrate being free from calcium and, after the removal of the chamber separation means, the two concentrates can be mutually mixed in forming the dialysis solution, characterized in that a physiologically acceptable acid is added to the alkaline concentrate in an amount such that the pH value is beneath 7.6.
7. Two-chamber bag system according to claim 6, characterized in that the two concentrates are present in a mixture ratio of from 3:1 to 1:3, in particular of about 1:1.

Revendications

1. Concentré aqueux exempt de calcium contenant du bicarbonate de sodium pour le mélange avec un deuxième concentré acide contenant des ions calcium en vue de la préparation d'un liquide de dialyse se prêtant à l'hémodialyse ou à la dialyse péritonéale, qui présente la composition suivante en mval par litre :

$$\begin{aligned} \text{Ca}^{2+} &= 0,5 - 5 \\ \text{Mg}^{2+} &= 0 - 3 \\ \text{Cl}^{-} &= 90,5 - 121 \\ \text{Na}^{+} &= 128 - 145 \\ \text{K}^{+} &= 0 - 4 \\ \text{HCO}_3^{-} &= 25 - 40 \end{aligned}$$

caractérisé en ce que le concentré de bicarbonate de sodium contient suffisamment d'acide physiologiquement acceptable ajouté pour que le pH soit inférieur à 7,6.

2. Concentré suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le pH se situe dans le domaine physiologique de 7,2 à 7,4.
3. Concentré suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il contient suffisamment de bicarbonate de sodium pour que la teneur en hydrogénocarbonate du liquide de dialyse prêt à l'usage soit d'au moins 20 mmoles par litre.
4. Concentré suivant la revendication 3, caractérisé en ce que la teneur en hydrogénocarbonate est suffisamment élevée pour que le liquide de dialyse prêt à l'usage contienne 20 à 40 mmoles par litre d'ions bicarbonate.
5. Concentré suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le pH a été ajusté au moyen d'un acide physiologiquement acceptable, en particulier HCl.
6. Système de poche à deux chambres pour la préparation d'un liquide de dialyse se prêtant à la dialyse péritonéale, qui contient des quantités physiologiquement acceptables d'ions sodium, calcium, chlorure et bicarbonate, de même qu'un agent osmotiquement actif, une chambre du système de poche contenant un concentré acide contenant au moins des ions calcium et l'autre chambre contenant un deuxième concentré alcalin exempt d'ions calcium contenant au moins des ions bicarbonate et les deux concentrés étant miscibles l'un à l'autre avec formation du liquide de dialyse après suppression du moyen de séparation des chambres, caractérisé en ce que le concentré alcalin est additionné de suffisamment d'acide physiologiquement acceptable pour que le pH soit inférieur à 7,6.
7. Système de poche à deux chambres suivant la revendication 6, caractérisé en ce que les deux concentrés sont présents dans un rapport de-mélange de 3:1 à 1:3, en particulier d'environ 1:1.